

# Opioidindusert endokrinopati

## *Litteraturstudie*

Stud.med.: Linda Stackelberg

Veileder: Professor Audun Stubhaug, DMedSc ved  
Det Medisinske fakultet – Universitetet i Oslo  
og avdelingsleder for Avdeling for smertebehandling,  
Oslo universitetssykehus



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet  
UNIVERSITETET I OSLO

2014

© Linda Stackelberg

2014

Opioidindusert endokrinopati

Linda Stackelberg, kull V09.

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Abstract

**Title:** Opioid - induced endocrinopathy

**Objective:** The aim of this review is to sum up the present information about opioid - induced endocrinopathy and to try to give some recommendations about how to diagnose and treat this condition in a clinical practice.

**Background:** Chronic pain is a growing common health problem in our society and the prescription of opioids has increased in the last few years. The use of opioids is not anymore limited to only palliative care and the treatment of acute pain, but is now also used to treat chronic non-malignant pain. Opioid - induced endocrinopathy is a common, but often undiagnosed, complication of long-term opioid therapy.

**Method:** The project is based on original and review articles in medical journals, obtained through a literature search performed in March 2013 in the database MEDLINE. A total of 31 articles were included.

**Results and conclusion:** Research has documented that opioids alter the hormonal axes and reduce the levels of the gonadotropins, testosterone, estradiol and DHEAS. This can induce a clinical condition termed hypogonadism that causes symptoms like reduced libido, infertility, fatigue, depression, anxiety, muscle atrophy, hot flashes, osteoporosis and impotence in men and menstrual irregularities in women. Based on the high prevalence of hypogonadism patients should be routinely screened for such symptoms. Laboratory tests should be taken to confirm the clinical suspicion. As of today, there are no evidence based guidelines for the treatment of opioid – induced endocrinopathy. Management options recommended in the literature include, discontinuing opioid therapy, reducing the opioid dose, switching to a different opioid, and hormone substitution. Testosterone supplementation is the primary treatment for men. Women are conventionally treated with estrogen, progestin or DHEA substitution, or with oral contraceptives.

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Metode.....	3
3	Litteraturgjennomgang .....	4
3.1	Opioider .....	4
3.1.1	Nomenklatur.....	4
3.1.2	Opioidreseptorer og ligander.....	4
3.1.3	Bivirkninger .....	5
3.2	Opioiders rolle i smerte behandling.....	6
3.2.1	Palliativ smertebehandling .....	6
3.2.2	Langvarig behandling av smerter som ikke er relatert til malign grunnsykdom .	7
3.3	Opioiders innvirkning på kroppens hormonsystemer.....	8
3.3.1	Hypotalamus – hypofyse – gonade – aksene .....	8
3.3.2	Hypotalamus – hypofyse – binyrebark – aksene .....	10
3.3.3	Andre endokrine effekter .....	11
3.3.4	Hypogonadisme – komorbiditet og konsekvenser .....	12
3.4	Diagnostikk.....	14
3.5	Behandling.....	16
4	Diskusjon og vurderinger .....	18
5	Konklusjon .....	22
	Litteraturliste .....	24

# 1 Innledning

Kroniske smerter er et økende helseproblem, som forårsaker mye lidelse og ufrøhet med sosioøkonomiske tap for både pasienten og samfunnet. I 2006 ble det gjennomført en stor epidemiologisk studie i 15 europeiske land og Israel der man fastslo at gjennomsnittlig 19 % av den voksne befolkningen hadde kroniske smerter. Andelen varierte mellom deltakerlandene og i Norge dokumentertes den høyeste andelen på hele 30 % (1). I HUNT studien som ble utført i Nord-Trøndelag mellom 2006 og 2008, fikk man bekreftet den høye andelen på 31 % for kroniske smerter i den norske befolkningen (2). En annen norsk studie viste at det i 2007 ble foreskrevet opioider til 470.638 nordmenn, noe som tilsvarer 9,7 % av befolkningen. Samme studie viste at forskrivningen av opioider økte med 9 % fra 2004 til 2007 (3). Vi bruker altså opioider i økende grad, ikke bare ved akutte smerter og ved maligne smerter, men også ved langvarig behandling av non-maligne smerter. Dette har ført til økt fokus på de langsiktige effektene og bivirkningene ved opioidbruk, og hvorvidt opioider er egnede for langvarig smertelindring (4).

Opioidindusert endokrinopati er en velkjent vanlig komplikasjon ved langvarig opioidbehandling, men forblir ofte udiagnostisert (5). Case-kontroll studier har vist at hele 86 - 89 % av pasienter som blir behandlet med opioider over en lengre tid, utvikler endokrinopati (6). Bivirkninger som seksuell dysfunksjon, redusert libido, infertilitet, depresjon og osteoporose er bidragende faktorer til at langvarig opioidbehandling ikke gir tilfredsstillende resultater, og også er noe som reduser livskvaliteten hos pasientene (7). Det er derfor viktig å anerkjenne opioidindusert endokrinopati som en vanlig forekommende konsekvens av langvarig opioidbruk, som må diagnostiseres og behandles.

Per i dag finnes ingen samtlende guidelines for håndtering av opioidindusert endokrinopati i en hektisk klinisk hverdag. I denne prosjektoppgaven gjennomgår jeg litteratur rundt temaet opioidindusert endokrinopati, og på grunnlag av litteraturen skal jeg forsøke å trekke ut og sammenfatte noen praktiske forslag til hvordan man skal håndtere diagnostikk og behandling av tilstanden. Innledningsvis kommer jeg til å si noe generelt om opioider og bruken av opioider i smertebehandling, med fokus på langvarig behandling. Deretter tar jeg for meg opioiders innvirkning på forskjellige hormonsystemer og hvilke konsekvenser dette medfører. Jeg kommer til å fokusere mest på effekten på gonadene og

binyrebarken siden det er disse som har størst klinisk relevans. Avslutningsvis skriver jeg om diagnostisering og behandling av opioidindusert endokrinopati.

## 2 Metode

Dette er en litteraturstudie hvor jeg hovedsakelig har benyttet meg av søkemotoren Pubmed for å lete fram materiale i MEDLINE databasen. Litteratursøket ble i hovedsak gjennomført i mars 2013, med kontinuerlig oppdatering fra Pubmed om nye artikler innenfor temaet.

Search	Query	Items found
<a href="#">#16</a>	Search (( <a href="#">#3</a> ) AND <a href="#">#9</a> ) AND <a href="#">#15</a>	<a href="#">120</a>
<a href="#">#15</a>	Search ( <a href="#">#14</a> ) OR <a href="#">#13</a>	<a href="#">735824</a>
<a href="#">#14</a>	Search (((endocrinopathy) OR pituitary dysfunction) OR hypogonadism) OR endocrinopathies	<a href="#">735824</a>
<a href="#">#13</a>	Search Endocrine System Diseases	<a href="#">720150</a>
<a href="#">#9</a>	Search ( <a href="#">#7</a> ) OR <a href="#">#8</a>	<a href="#">102264</a>
<a href="#">#8</a>	Search opioids	<a href="#">102264</a>
<a href="#">#7</a>	Search Analgesics, Opioid	<a href="#">94401</a>
<a href="#">#3</a>	Search Chronic Pain	<a href="#">66099</a>

Tabell 1: Boksen viser litteratursøk gjennomført i Pubmed mars 2013.

Dette søket gav 120 treff. Etter å ha begrenset søket til oversiktsartikler (reviews) stod jeg igjen med 39 artikler. Jeg gjennomgikk disse og valgte ut egnede artikler for temaet ved å lese overskrifter og abstract. Jeg valgte også ut flere primærstudier som var referert til i oversiktsartiklene. Totalt ble det inkludert 36 artikler i denne oversiktsstudien. I tillegg er noe bakgrunnsinformasjon om opioider hentet fra «*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e*» samt fra «*Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*». Informasjon om norske retningslinjer ble hentet fra Helsedirektoratet samt Den Norske Legeforening.

## 3 Litteraturgjennomgang

### 3.1 Opioider

#### 3.1.1 Nomenklatur

Det finnes både endogene og eksogene opioider. De endogene opioidene er kroppsegne peptider som binder til opioidreseptorer og hemmer smertetransmisjon. Det forekommer forskjellige grupper peptider som binder til opioidreseptorene med forskjellig affinitet. De største gruppene er enkefaliner, endorfiner og dynorfiner. Eksogene opioider er stoffer som tilføres kroppen. Man har tradisjonelt benyttet seg av gruppeinndelingene ”opiater” og ”opioider”. Opiater er legemidler som er fremstilt fra opium. Det finnes naturlige opiater som framstilles fra opiumvalmuens plantesaft. De semisyntetiske opiatene forekommer ikke i opium, men kan framstilles fra de naturlige opiatene. Et opioid er et stoff som har morfinliknende effekt, uavhengig av stoffets kjemiske opphav eller molekylstruktur (8). Noen få preparater er rene opiater (naturlige), men resterende preparater går under begrepet opioider. Dette kan skape misforståelser og få alvorlige konsekvenser, ved for eksempel rusmiddeltesting. Derfor har man i noen miljøer avskaffet terminologien opiat og bruker konsekvent begrepet opioid for å beskrive eksogene preparater som binder til opioidreseptorene (9).

#### 3.1.2 Opioidreseptorer og ligander

Det finnes fire hovedtyper opioidreseptorer: MOP (mu-opioid peptide reseptor, tidligere kalt  $\mu$ ), KOP (kappa-opioid peptide reseptor, tidligere kalt  $\kappa$ ), DOP (delta-opioid peptide reseptor, tidligere kalt  $\delta$ ) og NOP (nociceptin/orphanin opioid peptide reseptor). De er G-proteinkoblede reseptorer og tilhører rhodopsinfamilien. Reseptorene er stort sett homologe med tanke på struktur, men det er stor variasjon i selve bindingssetene for ligandene. Reseptorene er ujevnt distribuert i sentralnervesystemet (primært i korteks, limbiske systemet, hjernestammen og spinalkanalen) og også i perifere vev (vaskulært, luftveier/lunger, GI-tractus og i sirkulerende immunceller) (8). Det finnes både fulle og partielle agonister som binder til opioidreseptorer med forskjellig affinitet og utløser ulike responser. I Norge er alle markedsførte opioidanalgetika MOP-resptor-agonister. Buprenorfin er en MOP-agonist og



også svak antagonist på KOP- og DOP-reseptorene. Morfin har også en svak agonistisk virkning på KOP-reseptoren (10). Nalokson og Naltrekson er begge opioidreseptorantagonister og konkurrerer dermed om bindingssetene til de samme reseptorene. De har høy affinitet for MOP-reseptoren, men i høye doser binder de også til DOP- og KOP-reseptorene. De fyller dermed en viktig funksjon som antidot ved opioidforgiftninger (6). Metylnaltrekson er en MOP-antagonist som har begrenset evne til å passere blod-hjernebarrieren og egner seg derfor godt til behandling av opioidinduserte perifere bivirkninger, slik som forstoppelse, uten å påvirke opioidbehandlingens analgetiske effekter på sentralnervesystemet (11).

### 3.1.3 Bivirkninger

Opioidenes virkning i sentralnervesystemet er ikke utelukkende analgesi. De påvirker også hjernens belønningssystem, noe som gir eufori og rusfølelse, og påvirker en rekke andre autonome og hormonelle prosesser. Disse sentrale virkningene samt de perifere virkningene av opioider oppfattes som ugunstige og uønskede effekter ved behandling (8). De vanligste bivirkningene av opioider er obstipasjon, sedering, kvalme, oppkast, forvirring, hallusinasjon, urinretensjon, kløe, hudirritasjon og respirasjonsdepresjon (12). De fleste bivirkningene er mest uttalt i begynnelsen av behandlingen eller ved opptrapping av opioidbehandlingen. Andre bivirkninger forekommer senere i løpet av behandlingen, slik som hormonforstyrrelser, depresjon og påvirkning på mentale funksjoner. Obstipasjon forekommer hos nesten alle som bruker opioider. Det er en tidlig innsettende bivirkning som vedvarer gjennom hele behandlingen og det anbefales derfor profylaktisk behandling med ekstra fiber i kosten, bløtgjørende middel og laksantia. Det kan også bli aktuelt å behandle plagsom kvalme med antiemetika. Eldre er mer utsatt for bivirkninger enn yngre pasienter, samtidig som yngre pasienter har høyere risiko for å utvikle problematisk opioidbruk. Respirasjonsdepresjon grunnet nedsatt følsomhet for karbondioksid i respirasjonssentret samt svekkelse av immunsystemet er andre kjente alvorlige bivirkninger av opioidbehandling (10, 13, 14).

Ved bruk av opioider over lengre tid kan toleranse utvikles. Dette kan vise seg som forkortet virkningsvarighet eller som smerteforverring, og medfører at man må øke doseringen for å oppnå samme smertelindrende effekt som tidligere. Et annet fenomen som oppstår ved opioidbehandling er fysisk avhengighet. Dette viser seg allerede etter et par ukers behandling med daglig inntak av opioider. Ved brå avslutning eller rask nedtrapping vil

pasienten oppleve plagsomme abstinenssymptomer og oppblussing av smerteplagene. Abstinensen viser seg som indre uro, kraftig angst og depresjon, og også som kraftigere kroppsreaksjoner med blant annet takykardi, svetting, dilaterte pupiller og sterke smerter (10). Det er viktig å skille begrepene toleranse og fysisk avhengighet fra begrepet avhengighetssyndrom. Avhengighetssyndrom er en psykisk avhengighet der en person føler et sterkt ønske eller følelse av tvang til å måtte innta en substans. Problemer med å kontrollere forbruk og adferd får i sin tur negative konsekvenser for pasienten i hverdagslivet. Abstinens og toleranseutvikling er en del av avhengighetssyndromet, men disse må, når de oppstår separat, betraktes som en normal konsekvens av opioidbruk (14).

## **3.2 Opioiders rolle i smerte behandling**

Indikasjonene for opioidbehandling er kreftsmerte, postoperativ smerte og annen akutt eller subakutt smerte. Opioidbehandling er også indisert ved andre mer langvarige smertetilstander. Grunnprinsippet er da at man gir opioider til pasienter med plagsomme smerter på grunn av en langtkommet kreft- eller ikke-kreft-relatert grunn sykdom med kort livsprognose (13). Opioider har dokumentert best effekt ved nosiseptive smerter, men har også fått en rolle i behandlingen av nevropatiske smerter dersom førstlinjemedikamenter ikke gir tilfredsstillende smertelindring (15). Bruken av opioider i behandling av pasienter med langvarige ikke-kreft-relaterte smerter, og med normal forventet levetid, er noe mer kontroversiell. Dette blir likevel gjort i stadig større omfang, og byr på store utfordringer ettersom pasientene må leve med og behandle sine smerter over lang tid. Det blir da en balansegang mellom effekten av opioidbehandlingen og bivirkningene den medfører, samt risikoen for å utvikle avhengighetssyndrom. Behandlingsstrategiene for maligne smerter og langvarige ikke-kreft-relaterte smerter skiller seg av den grunn vesentlig fra hverandre (14, 16).

### **3.2.1 Palliativ smertebehandling**

Palliativ behandling er aktuelt for pasienter med sykdom som ikke lenger svarer på kurativ behandling. Målet er å lindre pasientens plager og å øke livskvaliteten i livets slutfase, når kurativ behandling ikke lenger har noen virkning. Palliativ behandling består i tillegg til lindring av smerter og andre plager som åndenød, kløe, stopp i tarmfunksjon, sterk angst og depresjon, også av hjelp til å håndtere psykologiske, sosiale og eksistensielle

problemer. Det er derfor en helhetlig behandling som alltid skal individualiseres etter pasientens behov. En forutsetning for god smertelindring er en godt kartlagt smertetilstand. Smertelindringen oppnås ved kombinasjon av flere forskjellige behandlingsformer, så som analgetika og tumorrettet behandling (strålebehandling, kirurgiske inngrep, cytostatika- og hormonbehandling). Den medikamentelle smertelindringen bygger på prinsippet fra WHO's analgetikatrapp som ble lansert i 1986 og revidert i 1996 (Se tabell 2) (17). Samtlige trinn kan kombineres med koanalgetika som for eksempel glukokortikoider, antiepileptika og trisykliske antidepressiva (10). Videre sier retningslinjene fra WHO at opioider skal administreres per os og doseres fast etter klokken, ikke etter behov (13). Analgetikatrappen skal ikke brukes slavisk og ved sterke maligne smerter skal man raskt starte opp med opioidbehandling, og som regel alltid gå opp til trinn III på smetetrappen. Ved gjennombruddssmerter kan det i tillegg til grunnbehandlingen bli nødvendig å gi rasktvirkende sterke opioider, selv om effekten av dette regimet ikke er godt dokumentert (12, 14).

<b>WHO's analgetikatrapp</b>	
<b>Trinn I</b>	<i>Ikke-opioide analgetika (paracetamol og NSAID)</i>
<b>Trinn II</b>	<i>Trinn I + svakt opioid (i Norge: kodein eller tramadol)</i>
<b>Trinn III</b>	<i>Trinn I + sterkt opioid (i Norge: morfin, oksykodon, hydromorfon, ketobemidon, metadon eller fentanyl)</i>

Tabell 2: Modifisert analgetikatrapp - WHO (17)

### 3.2.2 Langvarig behandling av smerter som ikke er relatert til malign grunnsykdom

Dette er et vanskelig tema som ikke er hovedfokus i oppgaven, noen av behandlingsprinsippene omtales her, for utfyllende informasjon se Helsedirektoratets veileder «*Bruk av opioider – ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter*» (14).

Opioidbehandling av langvarige ikke-kreft-relaterte smerter er en vanskelig og langtrukket balansegangen mellom god smertelindring og unngåelse av bivirkninger og avhengighet. Behandlingen er krevende for både pasient og lege, og derfor er det viktig med et godt samarbeid, samt en bevisst selektering av egnede pasienter. Pasienten skal ha hatt langvarige sterke smerter som ikke svarer på annen kausal behandling, og som fører til vesentlig reduksjon av livskvalitet og fysisk og psykisk funksjon. Før oppstart av behandling

er det viktig å kartlegge smertetilstanden og pasientens totale livssituasjon, sykdomsforståelse og psykiske tilstand. Sammen legger lege og pasient opp en behandlingsplan som blant annet skal inneholde varigheten av behandlingen, godt definerte behandlingsmål, og behandlingsstrategi ved forverring. Man starter med en prøveperiode på 4-6 uker, hvor effekten av behandlingen og bivirkningene evalueres. Man fortsetter med kontinuerlig evaluering også etter prøveperioden og ved utilfredsstillende resultater skal man trappe ned og seponere opioidet. Til forskjell fra behandling av maligne smerter bør ikke døgndosen overstige doser som svarer til 300mg morfin oralt og det er sjeldent indikasjon for å bruke sterke, korttidsvirkende opioider. Hos pasienter som har lave døgndoser og store smerteforvariasjoner, kan man bruke korttidsvirkende svake opioider ved behov. Ved høyere døgndoser velges depotpreparat av sterke opioider som gir en mer langvarig og stabil effekt, men som har en lengre anslagstid. Smertetopper eller forverring av smerter skal som nevnt tidligere ikke behandles med korttidsvirkende sterke opioider, men fortrinnsvis ved å legge til eller øke dosen av paracetamol eller et NSAID. I behandling av langvarige non-maligne smerter legges stor vekt på ikke-medikamentelle tiltak som fysisk aktivitet, avspenning, transkutan elektrisk nervestimulering (TENS) samt psykologisk behandling (13, 14).

### **3.3 Opioiders innvirkning på kroppens hormonsystemer**

Studier på både dyr og mennesker har vist at opioider påvirker omtrent alle kroppens hormonelle akser og kan føre til hormonforstyrrelser (6). Det foreligger særlig god dokumentasjon for påvirkningen på hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen og hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen (18).

#### **3.3.1 Hypotalamus – hypofyse – gonade – aksen**

Den normalfungerende aksenen begynner med frisettingen av gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) fra hypothalamus. GnRH stimulerer så hypofysen til i sin tur å frisette gonadotropiner: luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH). Disse transporteres med blodet til gonadene (testiklene eller ovariene), der de induserer produksjon og frisetting av respektive testosteron og østrogen. Aksenen reguleres av kjønns-hormonene via negativ feedback, men påvirkes også av andre faktorer som for eksempel stress, dopamin og

opioider. Forskning tyder på at både eksogene og endogene opioider kan regulere hormonaksen (19).

Opioider har dokumentert innvirkning på hypotalamus pulsatile frisetting av GnRH og fører til en reduksjon i hormonkonsentrasjonen. Dette fører så til en reduksjon i frisettingen av LH og FSH, og til slutt også til en reduksjon i produksjonen av kjønns hormonene (19). Opioidbinding til reseptorer i hypofysen fører til ytterligere hemming av LH produksjonen. Motsatt virkning sees ved administrering av en opioidantagonist (naloksonhydroklorid) (5). I følge en studie av Kaminski et al. utøver opioider også en direkteeffekt på ovariene. Opioidene reduserer enzymaktiviteten i granulosa cellene i ovarienes follikler som reduserer frisettingen av østradiol (20). En lignende hemmende effekt på testiklenes funksjon har blitt påvist hos heroin- og metadonmisbrukere. Virkningsmekanismen på cellenivå har her ikke vært undersøkt, men de observerte konsekvensene av misbruket var: mindre ejakulasjonsvolum, redusert sædblære- og prostatavæske, redusert produksjon av testosteron og spermier, samt astenospermi og teratospermi (21, 22). Aloisi AM et al. oppdaget ytterligere en annen måte for opioiders påvirkning av kjønns hormonnivåene. Forskningsgruppen utførte forsøk på morfinbehandlede mus og fant at opioidadministrering øket konsentrasjonen av katabole enzymer som bryter ned testosteron i sentralnervesystemet, lever og i gonadene. Disse funnene tyder på at opioider ikke bare fører til redusert produksjon av testosteron som fører til lavere hormonnivåer, men også fører til en økt metabolisme av testosteron (23).

Opioider påvirker således alle trinnene i hypotalamus-hypofyse-gonade-aksen og den samlede effekten kalles hypogonadisme, dvs. nedsatt hormondannelse i gonadene. Mange studier viser liknende resultater til tross for at de har observert forskjellige opioidtyper og forskjellige pasientgrupper, slik som heroinmisbrukere, metadonpasienter, pasienter som får intratekal, oral eller transdermal opioidbehandling - både i forbindelse med behandling av langvarige non-maligne smerter, samt ved palliativ behandling av kreftpasienter (18). Effektene på hormonaksen oppstår raskt etter igangsettelse av opioidbehandling. Hormonsuppresjon har blitt dokumentert etter en uke med intratekal opioidbehandling og allerede i løpet av noen timer etter heroin eller metadon administrering. Det finnes ingen absolutt doseringsgrense for når hypogonadisme kan utvikles, men det virker som at det foreligger et dose-respons forhold: jo høyere opioiddosering, desto større risiko for utvikling av hypogonadisme. Studier tyder på at opioidindusert endokrinopati er en reversibel tilstand

som normaliseres innen noen dager etter seponering. Dette gjelder også etter langtidsbehandling (24).

De samlede konsekvensene av opioiders effekt på hypotalamus-hypofyse-gonadeaksen er dermed reduserte nivåer LH, FSH, testosteron og østradiol hos både menn og kvinner (6). Hos begge kjønn fører dette til blant annet manglende libido, redusert fertilitet, fatigue, muskelsvinn, vektøkning, osteoporose, samt depresjon og angst. Menn får i tillegg symptomer som erektil dysfunksjon, forsinket eller manglende ejakulasjon, redusert intensitet ved orgasme og redusert ejakulasjonsvolum. Hos kvinner ser man uregelmessig menstruasjon og amenorré (18, 19, 24).

### **3.3.2 Hypotalamus – hypofyse – binyrebark – aksen**

Denne hormonaksen begynner med frisettingen av kortikotropinfrigjørende hormon (CRH) fra hypothalamus. Dette hormonet virker stimulerende på hypofysen, som så skiller ut adrenokortikotrop hormon (ACTH). I siste ledd stimuleres binyrebarken av ACTH til å produsere mineralkortikoider, glukokortikoider og androgener (relevant her: kortisol og dehydroepiandrosteron (DHEA) (18). Forskningen har enda ikke fullstendig klart å kartlegge opioiders innvirkning på denne aksen, men man antar at de påvirker flere ledd (7).

I en liten klinisk studie observerte man at ACTH- og kortisolnivåene ble redusert ved inntak av opioider. Videre så man at nivåene igjen økte etter administrering av CRH. Dette tolket forskerne som en mulighet for at opioider ikke har noen innvirkning på hypofysen og binyrebarken, og at det heller er reduserte CRH nivåer som fører til reduksjonen i ACTH og kortisol (18, 25). En annen studie demonstrerte at opioider under en periode reduserte hypofysens evne til å svare på CRH stimuli. Dette var en reversibel effekt, og etter ca 60 - 90 minutter så man igjen en økning av ACTH og kortisol i plasma. Forskerne klarte ikke å identifisere en direkte påvirkning på hypofysecellene som kunne forklare dette fenomenet. Man konkluderte derfor igjen med at årsaken ligger på et høyere, mer sentralt nivå, enn hypofysen (26). Daniell et al. målte dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS) og ACTH nivåer i en pasientgruppe med langvarige non-maligne smerter. Gruppen ble behandlet med daglige doser langtidsvirkende opioider, og sammenlignet med en kontrollgruppe som ikke inntok opioider. Man dokumenterte klart lavere nivåer DHEAS blant opioidpasientene, men man målte ikke noen forskjell i ACTH konsentrasjon mellom gruppene. Hele 67 % av opioidpasientene målte DHEAS-verdier som låg under normalverdi, sammenlignet med

tilsvarende 8 % i kontrollgruppen. Dette ble fortolket som at opioider kan interferere direkte med binyrebarkens produksjon av DHEAS, uavhengig av sentral stimulering fra hypofysen. Man fant også at det forelå et dose-respons forhold mellom opioiddosering og reduksjon av DHEAS (27). Det finnes andre studier som også taler for at doseringsmengden har noe å si for innvirkningen på hormonaksen. I blant annet en svensk studie oppdaget man at høye doser opioider eller heroinmisbruk førte til en hyperaktivering av hormonaksen, og man så en økning av ACTH, til forskjell fra tidligere nevnte studier (4).

DHEA er en viktig forløper til både testosteron og østradiol (19). Hos menn produseres mindre enn 2 % av de biologisk viktige androgenene i binyrebarken, mens den tilsvarende andelen for kvinner er ca 50 %. Det virker derfor logisk at DHEA-mangel gir særlig store konsekvenser for kvinner. DHEA-mangel gir mange av de samme symptomene som hypogonadisme, nemlig fatigue, depresjon, svakhet og seksuell dysfunksjon (5, 18, 27). Bekymringsverdig er at man ved langvarig opioidbehandling har observert en risiko for å utvikle binyrebarksvikt. Flere tilfeller har blitt rapportert ved oral, transdermal og intratekal opioidadministrering samt ved metadonbehandling. Insidensen av binyrebarksvikt ved intratekal administrering har blitt estimert til hele 10 % (6).

### **3.3.3 Andre endokrine effekter**

Opioidadministrering øker sekresjonen av veksthormon (GH) og har en nokså umiddelbar effekt på hormonnivåene. Effektene av langvarig opioidbruk er mere komplekse og forskningen gir kun tvetydige svar. I noen studier har man observert reduserte nivåer av GH blant misbrukere og også hos pasienter med langvarig intratekal opioidbehandling. Andre studier har vist at administrering av en opioidantagonist har redusert GH nivåene. Vuong et al. mener at kjønn, alder, kroppsbygning og insulinresistens kan ha noe å si for hvordan GH nivåene påvirkes av opioidadministrering (6, 7). Pasienter med lave GH nivåer får symptomer som blant annet forandret kroppsbygning, endret lipid- og glukosemetabolisme, fatigue og redusert kognitiv funksjon. Forskere har klart å vise at det forekommer et samband mellom den somatotrope akselen, GH og kognitiv funksjon, men mekanismene for dette er fortsatt ikke godt kjent (28). Man har også observert at pasienter med lave GH verdier som mottatt substitusjonsbehandling har fått en forbedring av sin kognitive funksjon samt økt velbefinnende (29). Symptomer på redusert kognitiv funksjon sees også hos pasienter med langvarige ikke-kreft-relaterte smerter. En undersøkelse som inkluderte 275 pasienter som

hadde blitt henvist til en smerteklinikk viste at ca 54 % av pasientene rapporterte problemer med hukommelse, konsentrasjon samt oppmerksomhet. Andre forskningsgrupper har undersøkt forholdet mellom langvarig opioidbehandling og kognitiv funksjon. Her gir forskningen ingen konkrete svar; i noen studier har man funnet at opioidbehandling har hatt en positiv innvirkning på kognisjonen, men andre studier har funnet ingen innvirkning eller forverret funksjon (30).

Ved kortvarig bruk av opioider sees en økning av prolaktin i serum hos friske menn og hos postmenopausale kvinner. I studier som har sett på effektene av langvarig opioidbruk har man hos heroin- og opium misbrukere observert økte prolaktinnivåer. Liknende resultater har observertes ved langvarig oral opioidbehandling med smertelindrende hensikt. Den økte prolaktin frisettingen ser ut til å forårsakes av hypotalamisk påvirkning, og ikke på grunn av direkte virkninger på hypofysen. Man har funnet at prolaktinsekresjonen stimuleres via serotonerge baner og hemmes via dopaminerge baner. Opioider hemmer dopaminfrisetting, og fører derfor til økte nivåer av prolaktin. Høye prolaktinnivåer kan gi plagsomme symptomer hos både menn og kvinner, slik som redusert libido, gynekomasti, galaktoré, amenorré, infertilitet og redusert potens. (4, 7).

Forskning har ikke klart å bevise at opioidbruk har klinisk signifikant påvirkning av thyreoidea sin funksjon (19). Studier på vasopressin har heller ikke resultert i entydige svar. Derimot har man klart å vise at opioider hemmer oksytosinproduksjonen, både via påvirkning på hypotalamus og direkte på hypofysen. Hovedfokus har vært på kvinner under graviditet og fødsel. Man fant ingen påvirkning under graviditeten, men ved fødsel så man at morfin reduserte oksytosinnivåene i plasma. Lave nivåer av oksytosin i plasma ble også observert hos ammende kvinner. Fostrets oksytosinproduksjon ble ikke påvirket av at moren fikk morfin (6).

### **3.3.4 Hypogonadisme – komorbiditet og konsekvenser**

I den såkalte HIM (Hypogonadism In Men) studien ble 2162 amerikanske menn i alderen  $\geq 45$  år undersøkt og intervjuet. Hensikten var å undersøke forekomsten av hypogonadisme og hypogonadisme ved komorbide sykdommer. Man fant at 38,7 % av mennene kunne diagnostiseres med hypogonadisme, som her ble definert som total testosteronkonsentrasjon på  $< 300$  ng/dl (10.4 nmol/L). Videre så man at prevalensen av lav testosteronproduksjon var høyere i noen subgrupper der pasientene ikke mottok testosteronsubstitusjonsbehandling,



samt menn som også var diagnostisert med hypertensjon (42,4 %), hyperlipidemi (40,4 %), diabetes (50,0 %), høy BMI (52,4 %), prostata sykdom (41,3 %) og astma eller KOLS (43,5 %) (31). Dette bekrefter noe som fra tidligere er kjent, nemlig at kronisk sykdom er assosiert med reduserte testosteronnivåer. Siden smerte sjeldent kommer alene og det ofte foreligger en underliggende sykdom eller andre komorbide tilstander, kan man tenke seg at det er flere faktorer enn opioidbruk som bidrar til utviklingen av hypogonadisme (18).

Det er et kjent faktum at hypogonadisme kan føre til redusert bentetthet og forårsake osteopeni eller osteoporose. Nå har forskningen også klart å dokumentere at det finnes en sammenheng mellom opioidbruk og osteoporose, som igjen gir en økt risiko for benbrudd (18). I en studie gjennomført av Fortin et al. som så på måling av bentetthet og testosteron hos opioidbehandlede menn, fant man at nesten 50 % av deltakerne hadde bentetthetsmålinger som indikerte osteopeni eller osteoporose. Videre fant man også at pasienter med osteoporose kunne ha normale testosteronverdier (32). Opioider kan altså påvirke bentettheten uavhengig av hypogonadismetilstanden. Man har funnet opioidreseptorer på osteoblastene og sett at opioider direkte hemmer veksten av osteoblaster (6). Det finnes ikke evidens for at man rutinemessig skal gjennomføre bentetthetsmåling av alle pasienter som står på langvarig opioidbehandling. Noen forskere mener at man bør screene risikogrupper slik som røykere, postmenopausale kvinner og de som i tillegg til opioider også inntar glukokortikotider. Andre mener at man bør screene hypogonadismepasienter annethvert år for osteoporose (18).

I både prekliniske og kliniske studier har man klart å påvise en sammenheng mellom hypogonadisme og hyperalgesi. Prekliniske studier på mus av begge kjønn, har vist at kasterte mus er mer sensitive overfor smertestimuli enn mus med normale hormonnivåer. Man har i noen tilfeller også sett at hypogonadisme interfererer med opioiders analgetiske effekt og gir dårligere smertelindring. Interessant nok har man i kliniske forskningsstudier klart å dokumentere at testosteronsubstitusjonsbehandling bidrar til reduserte smerter og til en hvis grad også til forbedret livskvalitet (18, 19).

I en svensk studie av Rhodin A et al. (4) undersøkte man bland annet "quality of life" (QoL) hos pasienter med kroniske non-maligne smerter. Pasientene hadde vært behandlet med sterke opioider mot sterke smerter i over ett års tid. For å evaluere QoL brukte man spørreskjemaet EORTC-QLQ-C30 som undersøker graden av smerte, påvirkning av hverdagsaktiviteter, bivirkninger, symptomer og forekomst av seksuell dysfunksjon. Disse ble registrert på en 4-gradig skala, fra «ikke i det hele tatt» til «svært mye». Svarene viste at QoL

var lavere i opioidgruppen enn i kontrollgruppen som hadde blitt behandlet med non-opioide analgetika. Fysisk funksjon, sosial funksjon, emosjonell funksjon og generell QoL scoret alle lavere i opioidgruppen. Det ble ikke registrert noen forskjell i graden av smerte mellom gruppene, men opioidgruppen rapporterte å ha flere bivirkninger, som kvalme, obstipasjon, sedasjon, svette, kløe, tørr munn og seksuell dysfunksjon. Dette bidrog sannsynligvis til at opioidgruppen rapporterte å ha lavere livskvalitet (4).

### 3.4 Diagnostikk

Symptomene som oppstår ved opioidindusert endokrinopati kan være vanskelige å skille fra symptomene som sees ved smertetilstander og endokrinopati forblir dermed ofte udiagnostisert. Derfor er det viktig å screene rutinemessig for symptomer på hypogonadisme for å diagnostisere og behandle rammede pasienter. Per i dag eksisterer det ikke noen retningslinjer for screening og behandling av opioidindusert endokrinopati (18). Studier indikerer at pasienter som inntar daglige opioiddoser som tilsvarer  $\geq 100$  mg morfin burde kontrolleres for utvikling av hypogonadisme (33). Et samarbeid mellom American Pain Society og American Academy of Pain Medicine resulterte i guidelines for opioidbehandling av langvarige non-maligne smerter. Der konkluderer de med at pasienter som rapporterer symptomer som nedsatt libido, seksuell dysfunksjon eller fatigue skal testes for hormonelle avvik. Det finnes ikke bevis for at det er hensiktsmessig å screene asymptomatiske pasienter rutinemessig (34). Det finnes standardiserte spørreskjemaer som skal screene for symptomer på hypogonadisme hos menn. De mest brukte er: Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM), Aging Males' Symptoms Scale (AMS) og Massachusetts Male Aging Study (MMAS). ADAM er den som først og fremst anbefales, fordi den har en dokumentert sensitivitet på 97 % og en spesifisitet på 30 % (24). De laboratorietester som bør gjennomføres er: total-testosteron, fritt-testosteron, seksualhormonbindende globulin, LH, FSH (frivillig) og DHEAS for pasienter av begge kjønn, samt østradiol hos kvinner. I følge Endocrine Society bør klinikere bruke den nedre referansegrensen for total testosteronkonsentrasjon hos unge friske menn ved diagnostikken av hypogonadisme hos menn. Denne grensen varierer mellom 280-300 ng/dl (9.7-10.4 nmol/L) (35). Dette stemmer noenlunde over ens med norske retningslinjer som bruker 8 nmol/liter som nedre normalverdi for menn i aldersgruppen 40-79 år. Prøvene skal alltid tas om morgenen, siden testosteronkonsentrasjonen svinger i løpet av dagen og er høyest og mest stabil om morgenen

(36). Det skal nevnes at det foreligger store individuelle forskjeller når det gjelder testosteronnivåer, og det finnes ikke en absolutt terskel for når symptomer for hypogonadisme kan oppstå (5). Måling av hemoglobin og hematokritt kan også være nyttig, siden erytrocyttproduksjonen synker ved hypogonadisme (37). Når det gjelder diagnostisering av kvinner anbefaler Daniell et al. bruket av DHEAS som indikator på endokrinopati, siden gonadotropin- og kjønnsormonnivåene svinger mye i løpet av menstruasjonssyklusen og kortisol ikke gir like tydelige utslag (38). Før diagnosen hypogonadisme settes er det viktig å utelukke andre årsaker til tilstanden, som for eksempel menopause, hemokromatose, hypotalamus-hypofyse skade (tumor, traume eller stråling), tidligere kuma, alkoholisme eller bruk av annen medisiner (eksempelvis kortikosteroidbehandling) (19). Som nevnt tidligere bør man også undersøke bentettheten hos pasienter med diagnostisert hypogonadisme eller som har andre risikofaktorer for osteoporose (5).

**TABELL 2. Diagnostikk av opioidindusert endokrinopati**

**Klinisk evaluering: symptom-screening**

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| • Amenorre, uregelmessig menstrasjon, galaktore (kvinner) | • Eretil dysfunksjon (menn) |
| • Redusert libido   | • Hetetokter og nattesvette |
| • Redusert muskelmasse og styrke                          | • Infertilitet              |
| • Depresjon og angst                                      | • Osteoporose og frakturer  |
|   | • Tretthet eller fatigue    |
|   | • Redusert opioideffekt     |
|   | • Smerte                    |

**Laboratoriediagnostikk**

- |  |   |
|--|---|
| • Dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS) | • Seksualhormonbindende globulin (SHBG)       |
| • Østradiol (kvinner)                  | • Total testosteron                           |
| • Fritt testosteron                    | • Bentetthet (valgfri)                        |
| • Luteiniserende hormon (LH)           | • Follikelstimulerende hormon (FSH) (valgfri) |

**Utelukk andre årsaker til sentral hypogonadism**

- |  |   |
|--|---|
| • Alkoholisme  | • Hypofyse-hypotalamus skade (tumor, traume eller stråling) |
| • Kortikosteroidbehandling   | • Menopause   |
| • Hemokromatose  |   |
| • Idiopatisk gonadotropin eller gonadotrofrigjørende hormon mangel |   |

**Tabell 3: oversikt over diagnostikk av opioidindusert endokrinopati (18)**

## 3.5 Behandling

Katz og Mazer (19) legger i sin studie frem en behandlingsplan for hvordan man skal håndtere opioidindusert hypogonadisme. De mener at man som førstevalg skal prøve å seponere, eventuelt redusere, opioiddosen og istedenfor benytte seg av andre behandlingsalternativer, som for eksempel TENS, kognitiv terapi, radiofrekvensbehandling, nervestimulering og ikke-opioide analgetika. Hvis ikke dette gir tilfredsstillende resultater er alternativ nummer to opioidrotasjon, og dernest hormonsubstitusjon (19).

Hvis man etter en ny totalvurdering av smertetilstanden ikke finner gode alternativer til opioidbehandling, kan man vurdere å bytte til et annet opioid – opioidrotasjon. Forskningsgrunnlaget for effekten av opioidrotasjon er tynt og praksisen baserer seg på klinisk erfaring. Hypotesen er at opioider er unike og har forskjellige bivirkningsprofiler og også varierende tendens til å forårsake endokrinopati på grunn av forskjellig affinitet for opioidreseptorene. Det er også observert at pasienter reagerer ulikt på samme opioidbehandling grunnet forskjeller i genetikk, farmakokinetikk, binding til opioidreseptoren eller andre mekanismer (5). Det finnes flere studier som taler for at buprenorfin har en lavere tendens til å indusere endokrinopati (7, 18). Aloisi AM et al. gjennomførte en studie der de observerte pasienter som fikk langvarig buprenorfin behandling transdermalt. Etter tre måneders behandling, så man ikke noen betydelig endokrin påvirkning. Reduserte nivåer av fritt testosteron ble målt hos menn, men man fant ingen hormonreduksjon hos kvinner. HPA-aksen var ikke påvirket (39). Mer forskning trengs for å kunne si noe sikkert om effekten av opioidrotasjon (19).

Noen studier mener at førstehåndsbehandling for menn er testosteronsubstitusjonsbehandling og at opioidrotasjon til buprenorfin kan prøves ved behandling av kvinner, siden det finnes lite forskning som støtter effekten av testosteron- og DHEAS substitusjonsbehandling i denne pasientgruppen (se under) (5, 39). Menn som startes på testosteronsubstitusjonsbehandling bør følges opp både klinisk og med prøvetaking. Første kontrolltime anbefales tre til seks måneder etter oppstart for evaluering og doseregulering (35). Transcutan eller transmucosal administrering gir en mer stabil serumkonsentrasjon, og er derfor å foretrekke fremfor intramuskulære injeksjoner (5). Pasienter bør behandles med lavest mulig effektive dose for å unngå bivirkninger (40). Retningslinjer fra Norsk Urologisk Forening anbefaler å begynne med testosterongél med en startdose på 50 mg daglig. Dosen

skal deretter videre tilpasses etter serumtestosteron og kliniske symptomer. Kontroll av Hb, Hct, leverfunksjonsprøver og PSA etter tre, seks og tolv måneder, og deretter ved årlige kontroller. Årlige bentetthetsmålinger anbefales hos pasienter med osteoporose (36). Andre studier mener at man i tillegg til disse også bør kontrollere lipidprofil, fullblodtelling, serum kalsium, protrombin og utføre rektaleksplorasjon (24). Bivirkninger som behandlingen kan medføre er blant annet polycytemi, akne, forverring av BPH (benign prostatahyperplasi) og søvnapné, redusert spermieproduksjon og fertilitet samt mulig økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner. Kontraindikasjoner til behandling er brystkreft, bekreftet eller mistenkt prostatakreft, LUTS, Hct > 50 %, PSA > 4.0 mcg/L, søvnapné, dårlig kontrollert hjertesvikt og hos pasienter som har fremtidig barneønske. Behandlingsmålene er at testosteronnivåene skal ligge mellom 400 - 700 ng/dl (13.9-24.3 nmol/L) og en forbedring av symptomer såsom kroppsform, bentetthet, libido og sinnsstemning (24, 35, 41).

Når det kommer til behandling av endokrinopati hos kvinner finnes det ingen konsensus og dermed ingen kliniske retningslinjer i litteraturen. Noen studier har undersøkt virkningen og tryggheten ved å behandle kvinner med testosteron- substitusjonsbehandling, men man kan ikke dra noen gode evidensbaserte konklusjoner på dette grunnlaget, særlig ikke om langtidseffektene. Teoretisk sett skulle det være ønskelig å øke konsentrasjonen av fritt testosteron uten å forårsake virilisering. I USA brukes testosteron i form av østrogen-metyltestosteron som behandling mot hetetokter i klimakteriet, men er ikke godkjent for bruk ved andre indikasjoner (5). Behandlingsmål er ikke godt definert i litteraturen, men normalverdiene for testosteron hos kvinner er i de fleste internasjonale laboratoriene 20-80 ng/dl (0.7-2.8 nmol/L) (24). Ved de fleste norske laboratorier angis nedre grense som <3nmol/L og bare et fåtall laboratorier som blant annet Hormonlaboratoriet ved Haukeland universitetssykehus, har mulighet til å måle verdier lavere enn det. Colameco et al. (5) markerer viktigheten av å tenke på redusert androgenproduksjon i binyrebarken som en bidragende faktor til endokrinopati. De undersøkte virkningen av DHEA substitusjonsbehandling, og observerte økt energi og libido samt vektnedgang hos sine pasienter. Lignende resultater kan gjenfinnes i andre studier, der behandling med 50-100 mg daglig så godt som normaliserte androgennivåene (5). I tillegg til DHEA-substitusjon behandles endokrinopati konvensjonelt også med østrogen- og progestin-substitusjon samt med orale prevensjonsmiddel. Man bør være bevisst på at denne typen behandling innebærer en økt risiko for å utvikle kardiovaskulære sykdommer samt brystkreft (19).

## 4 Diskusjon og vurderinger

Selv om Norge har en høy andel kroniske smerter i befolkningen, er andelen forskrivninger av opioider for langvarig bruk fortsatt lav. Den økningen som man har sett i opioidbruk over de siste årene har fremfor alt skjedd innenfor opioidbehandling av akutte smerter (1, 3). Mye forskning taler for at man bør prøve å fortsette å holde denne andelen lav, siden det savnes god dokumentasjon på den langvarige effekten av opioider. Studier beskriver mange tilfeller der opioidbehandling, til tross for høye doser, ikke oppnår tilfredsstillende smertelindring, og i tillegg gir plagsomme bivirkninger som kan resultere i dårligere funksjon og livskvalitet. Samtidig finnes det studier som forteller om det rakt motsatte, nemlig at opioidbehandling har klart å gi god smertelindring over lengre tid og en økning i funksjon og livskvalitet. Opioider har altså en rolle i langvarig smertelindring, men behandlingen egner seg ikke for alle og stiller store krav til både lege og pasient (4, 42).

Dette er noe som godt uttrykkes i den nye veilederen fra Helsedirektoratet, som er på høring frem til april 2014: *«Bruk av opioider – ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter»* (14). I denne veilederen markerer man viktigheten av god seleksjon av egnede pasienter, samt nedtrapping og seponering ved utilfredsstillende effekt. Det er en god veileder som tar opp mange aspekter ved opioidbruk og blant annet gir håndfaste råd om hvordan forskjellige pasientgrupper skal behandles, samt hvordan problematisk opioidbruk bør håndteres. Derimot står det lite informasjon om håndteringen av bivirkninger, og da særlig de langsiktige som endokrinopati og depresjon. For å øke fokuset på opioidindusert endokrinopati, bør veilederen her nevne noe om hvordan man skal fange opp og diagnostisere tilstanden og gi noen forslag på hvordan det kan håndteres i klinisk praksis.

Siden opioidindusert endokrinopati først og fremst er en klinisk diagnose som fanges opp via symptomscreening under anamnesen, er det viktig å ha gode standardiserte spørreskjemaer for å lette diagnostikken og oppfølgingen av tilstanden. For menn finnes det allerede gode verktøy for dette. «Androgen Deficiency in Aging Male» (ADAM) er den som anbefales, takket være sin høye sensitivitet på 97 %. Den har derimot lav spesifisitet (30 %) og er altså ganske uspesifikk, noe som får til følge at den fanger opp mange pasienter som ikke har hypogonadisme (24). Tilsvarende spørreskjema forekommer ikke for kvinner, og bør utformes så snart god dokumentasjon foreligger. Det innebærer en stor utfordring å utforme et skjema som har tilstrekkelig høy spesifisitet, siden det er mange tilstander som kan gi de

samme symptomene. Studier viser at testosteronmangel hos kvinner er underdiagnostisert, og grunnen finner man kanskje i at symptomene tilknyttes andre årsaker, som igjen grunnes i lav bevissthet om forekomsten og effektene av testosteronmangel hos kvinner (24). Når symptomene er uspesifikke og spørreskjemaer har lav spesifisitet, blir det viktig med gode laboratorieprøver for å stille den definitive diagnosen. Selv om vi i Norge har godt definerte normalverdier for samtlige aktuelle prøver, blir diagnostiseringen vanskelig grunnet de store intra- og interindividuelle variasjoner i hormonnivåer, samt at det ikke forekommer en fast symptomterskel. Særlig vanskelig er diagnostiseringen av kvinner, grunnet store svingninger av hormonnivåene i løpet av menstruasjonssyklus. Det er viktig å ta blodprøver på samme dag i menstruasjonssyklus under oppfølging, og gjerne til samme tidspunkt siden hormonnivåene svinger over dagen. Dette sistnevnte gjelder for øvrig også for menn. Som nevnt tidligere anbefales DHEAS som indikasjon på både binyrebarkinsuffisiens hos begge kjønn og som generell indikator på opioidindusert endokrinopati hos kvinner, grunnet sin stabilitet og sine tydelige utslag (4, 18). Det er selvfølgelig et problem for diagnostikken at forskningen viser inkonsekvente svar når det gjelder opioiders kortsiktige og langsiktige påvirkning på hormonnivåene. Mer om dette lengre frem. Opioidindusert endokrinopati er altså en diagnose som stilles fra et helhetsperspektiv. Symptomer, blodprøver og utelukking av andre årsaker må sees i et sammenheng, siden ikke noe av elementene separert kan gi diagnosen. Jeg ville ikke kalt opioidindusert endokrinopati for en utelukkingsdiagnose, siden insidensen er så pass høy, men istedenfor sagt at det er en differensialdiagnose som alle leger som behandler opioidpasienter bør være beviste på.

Behandlingsplanen som legges frem av Katz et al. kan være et godt utgangspunkt for behandling, i hvert fall etter det kunnskapsgrunnlaget som vi støtter oss på i dag (19). Siden vi fortsatt mangler evidensbaserte retningslinjer, kan det være hensiktsmessig at ikke gjøre for store behandlingstiltak med en gang. Pasienter reagerer nok så forskjellig på opioidbehandling og fremgangsmåten blir derfor høyst individualisert. Nedtrapping av opioider, erstatning med en alternativ non-opioid behandlingsform og opioidrotasjon er milde behandlingstiltak som i det minste ikke påfører pasienten nye risikofaktorer. Hormonsubstitusjonsbehandling er derimot et potent og ikke helt uproblematisk behandlingalternativ. Det finnes allerede en del forskning på effektene av testosteronsubstitusjonsbehandling hos menn og østrogenbehandling hos kvinner. Det har blitt observert en øket risiko for brystkreft samt kardiovaskulære komplikasjoner ved langvarig substitusjonsbehandling (18, 35). Derfor er det viktig med en nytte-risiko avveining

før behandlingsoppstart, gjerne i samarbeid med en endokrinolog. Denne vurderingen er individuell og bør inkludere en evaluering av pasientens risikofaktorer, andre sykdommer og medikamenter. I dag baseres behandlingsanbefalingene fremst på kasus-kontroll studier. Dette er en studiedesign som lett kan påvirkes av konfunderende faktorer, særlig når man undersøker et tema som er veldig sammensatt. En annen utfordring er å klare å sette sammen sammenlignbare grupper. Det trengs en særlig stor innsats innen forskningen på DHEA-substitusjon, siden dette virker som det mest lovende behandlingsalternativet for kvinner.

Det foreligger et kompleks samspill mellom pasientens alder, smertepatofysiologi, andre komorbide sykdommer, opioidvirkning og andre medikamentvirkninger som alle påvirker de hormonelle systemene og gir konfluerende symptomer. Det blir derfor vanskelig å avgjøre hvor stor innvirkning akkurat opioidbehandlingen har på hormonnivåene (18). I tillegg til dette så har også opioidtypen, doseringsmengden og administreringsformen mye å si for hvordan innvirkningen blir. Spesielle utfordringer innfinnes i de studiene som undersøker pasientgrupper som er misbrukere. Det er her vanskelig å rekruttere og danne homogene sammenlignbare grupper, gjennomføre kontinuerlig oppfølging over lengre tid, samt med sikkerhet kunne vite hvilken type drog som er inntatt og i hvilken mengde. Det er til tross for bevisstheten om disse forholdene vanlig forekommende at man prøver å trekke konklusjoner på kryss av studier med forskjellig design. Disse konklusjonene er utsatt for konfundering og risikoen er stor for at man likestiller to pasientgrupper eller opioidbehandlinger, når de egentlig ikke er sammenlignbare.

## **Fremtidig forskning**

Fremtidig forskning bør fokusere på å produsere mer systematiske og prospektive studier, der man differensierer på opioidtype, administreringsform og smertetilstand. Opioidindusert endokrinopati er et sammensatt fenomen som krysser over mange spesialiteter. Det ville derfor vært hensiktsmessig et med samarbeid mellom forskere fra feltene endokrinologi, anestesiology og farmakologi, for å kunne belyse problemstillingen fra flere vinkler.

Som nevnt tidligere i oppgaven behandler man opioidindusert endokrinopati uten evidensbasert grunnlag. En forutsetning for å kunne lage gode evidensbaserte kliniske retningslinjer er store velgjennomførte RCT – studier. Dette byr på etiske vansker siden man må kunne garantere at pasienten får en behandling som gir like god eller bedre smertelindring enn opioider, noe som per i dag er vanskelig å tilby. Et område som må utforskes mer er



opiodrotasjon, med fokus på buprenorfin. Kartlegging av opioders unike virknings- og bivirkningsprofiler må undersøkes nøye før man kan bruke opiodrotasjon som et behandlingsvalg, som baseres på mer enn klinisk erfaring. Det skal nevnes at det har blitt gjennomført mange studier på buprenorfin som tyder i retning av at det har en mer hensiktsmessig bivirkningsprofil og lavere tendens til å indusere endokrinopati.

Når det kommer til hormonsubstitusjonsbehandling trengs det kanskje framfor alt flere studier på effekten av DHEA-substitusjon på kvinner. En innsats bør gjøres for å klare å finne gode behandlingsalternativ for kvinner, og det trengs generelt flere studier der man fokuserer på opioders innvirkning på hormonnivåene hos kvinner.

### **Svakheter ved oppgaven**

Jeg ønsket å skrive en oppgave som ga en lett forståelig og helhetlig sammenfatning av temaet opiodindusert endokrinopati. En fare ved å gå ut bredt er selvfølgelig at det kan gå på bekostning av dybden. Det er heller ikke uten risiko å prøve og sammenfatte et tema som er komplisert og som fortsatt inneholder mange uklarlage momenter. Det kan føre til at man som student med lite erfaringsgrunnlag drar for raske slutninger på tynt og usikkert grunnlag. Jeg har benyttet meg mye av oversiktsartikler, og de primærstudiene som jeg har brukt er i stor grad valgt ut fra de samme oversiktsartiklene. Dette kan selvfølgelig ha ført til at jeg har gått glipp av noen viktige primærartikler, som jeg eventuelt ikke har fanget opp ved gjennomgang av abstrakter. De oversiktsartiklene som ble brukt, skrev ikke noe om hvordan de hadde funnet artikkelgrunnlaget og nevnte ikke noen inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dette kan være en kilde til bias. Jeg oppdaget dog raskt selv, at det var vanskelig å lage inklusjons- og eksklusjonskriterier når jeg skulle gjennomføre litteratursøket mitt, på grunn av begrenset kunnskapsgrunnlag. En studentoppgave setter også en viss begrensning, både tidsmessig og med tanke på hvilket kunnskapsnivå man har som utgangspunkt.

## 5 Konklusjon

Kroniske smerter er et betydelig helseproblem i vårt samfunn og forårsaker mye lidelse og uførhet med sosioøkonomiske tap for både pasient og samfunn. Bruken av opioider begrenses ikke lenger til palliativ behandling og til behandling av akutte smerter, men brukes nå også til behandling av langvarige ikke-kreft-relaterte smerter. Opioidindusert endokrinopati er en kjent komplikasjon ved langvarig opioidbehandling, hos både menn og kvinner. Forskning har dokumentert at særlig ved langvarig opioidbruk, reduseres nivåene av blant annet gonadotropiner, testosteron, østradiol og DHEAS.

Evidensgrunnlaget for optimal behandling av opioidindusert endokrinopati er svært tynt, og for det meste ikke evidensbasert. Det savnes gode, store RCT-studier før man kan lage klare retningslinjer. Likevel kommer jeg her med noen anbefalinger for klinisk praksis, basert på litteraturstudien.

Hypogonadisme er hyppig forekommende ved opioidbehandling, men grunnet uspesifikke symptomer kan tilstanden lett overses. Det er derfor viktig at behandlende lege har et bevisst forhold til den økede risikoen i denne pasientgruppen. Fastlegene spiller her en betydelig rolle, siden det ofte er de som blir ansvarlige for oppfølgingen av pasienter med langvarige behov for opioidbehandling. Legen bør rutinemessig spørre pasienten spesifikt om symptomer på hypogonadisme (Se tabell 3). Det er selvfølgelig også viktig med god informasjon til pasienten før man starter opp opioidbehandling. Dette vil kunne bidra til at begynnende tegn på endokrinopati gjenkjennes og rapporteres tidligere. Hvis legen fatter mistanke om endokrinopati, skal diagnostiske blodprøver tas for å bekrefte diagnosen. (Se tabell 3)

Når diagnosen er bekreftet må man ta et behandlingsvalg. Det finnes behandlingsanbefalinger nevnt i litteraturen, men de er ikke fullstendig evidensbaserte. Disse anbefaler at man som førstevalg bør prøve å seponere eller redusere opioiddosen, og i stedet for benytte seg av andre typer smertebehandling. Hvis ikke dette gir tilfredsstillende resultat kan man forsøke opioidrotasjon til buprenorfin og deretter hormonsubstitusjonsbehandling. Testosteronsubstitusjonsbehandling er førstehandsvalg for menn. Majoriteten av forskningen er basert på og for menn, og man kan derfor ikke trekke de samme slutningene for effekt hos kvinner. Konvensjonelt behandler man med DHEA-, østrogen- eller progestinsubstitusjon,

eller med orale prevensjonsmidler. Samtlige pasienter som diagnostiseres med opioidindusert endokrinopati må følges opp tett for å evaluere behandlingstiltakene, samt for å fange opp eventuelle nytilkomne bivirkninger. Bentetthetsmåling bør gjennomføres annethvert år i denne pasientgruppen.

# Litteraturliste

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
2. Landmark T RP, Dale O, Borchgrevink PC, Vatten L, Kaasa S. Chronic pain: one-year prevalence and associated characteristics (the HUNT pain study). *Scand J Pain* 2013;13:182-7.
3. Fredheim OM, Skurtveit S, Breivik H, Borchgrevink PC. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 - pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain* 2010;14:289-94.
4. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010;26:374-80.
5. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:20-5.
6. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr rev* 2010;31:98-132.
7. Buss T, Leppert W. Opioid-Induced Endocrinopathy in Cancer Patients: An Underestimated Clinical Problem. *Adv ther* 2014; Feb 5.
8. Yaksh TL, Wallace MS. Opioids, Analgesia, and Pain Management. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds.): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw Hill Companies; 2011, p 481-525.
9. Westin AA, Strøm EJH, Slørdal L. [Opiate or opioid?] *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011;131:1320 – 1.
10. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [updated 26.05.2013]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/78882>.
11. Felleskatalogen. Oslo: Felleskatalogen AS; 2014 [updated 27.03.2014]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/relistor-tmc-pharma-services-ltd-563369>.
12. Borchgrevink P C KP, Kongsgaard U E, Kaasa S. Bruk av opioider mot sterke kreftrelaterte smerter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124:337 – 8.
13. Retningslinjer for smertelindring. Oslo: Den norske legeforening; 2009 [updated 03.04.2009]. Available from: <http://legeforeningen.no/pagefiles/42355/retningslinjer%20smertebehandling%20dnlf.pdf>.
14. Bruk av opioider i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter. Oslo: Helsedirektoratet; 2014, forthcoming. Available from: <http://helsedirektoratet.no/Om/hoyringar/Documents/bruk-av-opioider/utkast-veileder.pdf>.
15. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:3-14.
16. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004;112:372-80.
17. Cancer pain relief: With a guide to opioid availability. Geneva: World Health Organization; 1996. 2nd ed. [Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf?ua=1>].
18. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med*. 2013;126:12-8.
19. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009;25:170-5.

20. Kaminski T. The involvement of protein kinases in signalling of opioid agonist FK 33-824 in porcine granulosa cells. *Anim Reprod Sci.* 2006;91:107-22.
21. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl.* 1988;11:93-100.
22. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med.* 1975;292:882-7.
23. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P, Maddalena M, Rossi A, Tomei V, et al. Aromatase and 5-alpha reductase gene expression: modulation by pain and morphine treatment in male rats. *Mol Pain.* 2010;6:69.
24. Smith HS, Elliott JA. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain physician.* 2012;15:145-56.
25. Palm S, Moenig H, Maier C. Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Methods Find Exp Clin pharmacol.* 1997;19:269-73.
26. Rittmaster RS, Cutler GB, Jr., Sobel DO, Goldstein DS, Koppelman MC, Loriaux DL, et al. Morphine inhibits the pituitary-adrenal response to ovine corticotropin-releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:891-5.
27. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain.* 2006;7:901-7.
28. Deijen JB, de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology.* 1996;21:313-22.
29. Arwert LI, Deijen JB, Muller M, Drent ML. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men. *Horm behav.* 2005;47:343-9.
30. Sjogren P, Christrup LL, Petersen MA, Hojsted J. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur J Pain.* 2005;9:453-62.
31. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60:762-9.
32. Fortin JD, Bailey GM, Vilensky JA. Does opioid use for pain management warrant routine bone mass density screening in men? *Pain physician.* 2008;11:539-41.
33. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain.* 2002;3:377-84.
34. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10:113-30.
35. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536-59.
36. Andersen M ASA, Eriksen E F, Mortensen R, Mundal H, Svendsen K O, Aars H. Norsk urologisk forenings anbefalinger for allmennleger - Sekundær hypogonadisme hos voksne menn. *Norsk urologisk forening;* 2013 [updated 06.2013]. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/143496/Hypogonadisme%20-%202013%20juni.pdf>.
37. Steidle CP. New advances in the treatment of hypogonadism in the aging male. *Rev Urol.* 2003;5:34-40.
38. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain.* 2008;9:28-36.

39. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, et al. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:162-8.
40. Brand TC, Canby-Hagino E, Thompson IM. Testosterone replacement therapy and prostate cancer: a word of caution. *Curr Urol Rep*. 2007;8:185-9.
41. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS one*. 2014;9:85805.
42. Eriksen J, Sjogren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain*. 2006;125:172-9.